

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**Preddiplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske
dijagnostike**

Iva Martinović

**ANTIOKSIDATIVNI UČINAK
NOVOSINTETIZIRANIH DERIVATA
FEROCENA**

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**Preddiplomski sveučilišni studij medicinsko laboratorijske
dijagnostike**

Iva Martinović

**ANTIOKSIDATIVNI UČINAK
NOVOSINTETIZIRANIH DERIVATA
FEROCENA**

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Laboratoriju za kulturu tkiva i funkcionalnu genomiku pri Katedri za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju Medicinskog fakulteta Osijek.

Mentorica: prof.dr.sc. Ljubica Glavaš – Obrovac

Rad ima 17 listova, 1 tablicu i 4 slike.

ZAHVALA

Želim iskreno zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Ljubici Glavaš-Obrovac na strpljenju, pomoći i vodstvu pri izradi ovog završnog rada. Uvijek ste bili spremni pomoći te mi omogućili stjecanje novih znanja dijeljenjem dugogodišnjeg iskustva.

Veliku zahvalnost dugujem i dr.sc. Teuti Opačak-Bernardi bez čijeg strpljenja, savjeta, znanja i pomoći završetak ovog rada ne bi bio moguć.

Isto tako veliko hvala i ostalim djelatnicima laboratorija za svu pruženu pomoć.

Veliko hvala i mojim roditeljima i sestri za bezuvjetnu ljubav i potporu. Zahvaljujem im što su uvijek bili uz mene, puni razumijevanja i strpljenja te što su uvijek vjerovali u mene.

Također želim zahvaliti svojim prijateljima koji su učinili moje studiranje ljepšim i bezbrižnijim te što su obilježili jedno vrlo bitno razdoblje moga života.

Sadržaj:

1. UVOD	1
1.1. Ferocen	1
1.2. Reaktivni kisikovi spojevi (ROS)	2
1.3. Antioksidansi	3
1.3.1. Egzogeni antioksidansi	3
1.3.2. Endogeni antioksidansi	4
1.4. DPPH metoda	4
2. CILJ	6
3. MATERIJALI I METODE	7
3.1. Materijali	7
3.1.1. Ispitivani spojevi	7
3.1.2. Kemikalije	7
3.2. Metode	8
3.2.1. Određivanje antioksidativnosti DPPH metodom	8
4. REZULTATI	9
5. RASPRAVA	11
6. ZAKLJUČAK	Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.
7. SAŽETAK	13
8. SUMMARY	14
9. LITERATURA	15
10. ŽIVOTOPIS	17

1. UVOD

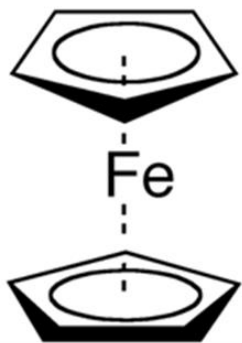
Slobodni radikali nastaju u reakcijama oksidacije i imaju jedan nespareni elektron, što ih čini visoko reaktivnim spojevima koji mogu oštetiti stanice i povezani su s patogeneom najmanje 50 vrsta bolesti (1). Antioksidansi su spojevi koji smanjuju nastali oksidativni stres i oštećenje stanica tako što sprječavaju djelovanje slobodnih radikala njihovom neutralizacijom i stabilizacijom. Stoga su ključni u održavanju zdravlja kako stanica tako i samoga čovjeka. Sastoje se od više komponenti kako egzogenog tako i endogenog podrijetla. Mogu se nalaziti u namirnicama (vitamini C i E), biti enzimi (glutation peroksidaza), metal-vezujući proteini (ferritin, albumin) te derivati kemijskih spojeva (ferocen).

1.1. Ferocen

Ferocen je organometalni spoj formule $[\text{Fe}(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$, odnosno $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Fe}$, otkriven 50-ih godina prošloga stoljeća (2). Građen je od dvaju ciklopentadienilskih prstenova sa željezom između njih, takozvana „sandwich“ struktura. Stabilan u vodenom i aerobnom mediju, ima povoljna elektrokemijska svojstva i mogućnost stvaranja velikog broja derivata. U zadnjih nekoliko desetljeća primjećena su njegova antitumorska, antibiotska, antimalarična i antioksidativna svojstva (3).

Sam ferocen ima jaka antioksidativna djelovanja, ali dokazano je da su ta svojstva još izraženija kada je povezan s drugim organskim molekulama, te zbog toga derivati ferocena mogu biti kandidati za stvaranje nove vrste lijekova koji bi liječili bolesti uzrokovane neravnotežom oksidansa i antioksidansa, odnosno oksidativnim stresom (4). Povezivanje ferocena s nukleobazama omogućuje rotaciju ciklopentadienilnih prstenova, odnosno optimizirano vezanje supstituenata na molekulu ferocena, što povećava njegovu biološku aktivnost. Dosadašnja istraživanja pokazala su da postoji i mogućnost korištenja derivata ferocena i nukleobaza kao biosenzora za glukozu (5).

UVOD



Slika 1. Struktura ferrocena

1.2. Reaktivni kisikovi spojevi (ROS)

Reaktivni kisikovi spojevi nastaju normalno oksidativnim metabolizmom i imaju značajnu ulogu u enzimatskim reakcijama, prijenosu elektrona i genskoj ekspresiji. Imaju ulogu u stvaranju energije na respiracijskom lancu na unutarnjoj membrani mitohondrija, u procesu nastanka prostaglandina i hormona štitnjače, sudjeluju u staničnoj signalizaciji te imaju baktericidan učinak. Međutim, mogu imati i štetno djelovanje na mnoge stanične komponente kao što su DNA, lipidi i proteini, te uzrokovati brojna oštećenja. Reakcije slobodnih radikala lančane su i oštećenje se povećava (6). ROS je zajednički naziv za slobodne radikale koji sadrže jedan nespareni elektron zbog čega su jako reaktivni (superoksidni, hidroksilni, peroksilni radikal), ali i ne-radikale kao što su vodikov peroksid, singlet kisik i hipoklorit. ROS u organizmu nastaju reakcijama autooksidacije, na respiracijskom lancu, u enzimatskim reakcijama gdje dolazi do redukcije kisika, ali i u upalama gdje leukociti oslobađaju veliku količinu reaktivnih kisikovih spojeva (6). Reakcije stvaranja ROS-a kataliziraju i neki enzimi kao što su mijeloperoksidaza (MPO), peroksidaze, ksantin oksidaze (XO), NADPH oksidaza, ali i neki metali kao što su bakar (Cu) i željezo (Fe). Bitan su čimbenik i egzogeni utjecaji: pušenje, alkohol, korištenje protuupalnih lijekova, kronične infekcije, pesticidi, teški metali (arsen, živa, olovo) (10).

Upravo zbog tih svojstava, ako je u stanicama došlo do oksidativnog stresa, odnosno neuravnotežene neutralizacije ROS-a, nastaju mutacije, poremećena građa aminokiselina i membrana, hidroksilacija DNA, pojačana apoptoza stanica (7), što može dovesti do kroničnih bolesti kao što su Huntingtonova, Alzheimerova i Parkinsonova bolest, ali i pojave ateroskleroze i kardiomiopatija (6).

1.3. Antioksidansi

Naš organizam razvio je način borbe protiv reaktivnih kisikovih spojeva i oksidativnog stresa pomoću antioksidansa, čija je uloga neutralizacija slobodnih radikala prekidanjem lančane reakcije koju stvaraju slobodni kisikovi radikali ili „*scavenging-om*“, odnosno hvatanjem slobodnih radikala ili prevencijom oksidacije (8). Antioksidansi sprječavaju oštećenje stanica ROS-a tako da se oni sami oksidiraju.

Dijele se u enzimatske antioksidanse (superoksid dismutaza, katalaza, glutathion peroksidaza) ili neenzimatske (vitamin E, askorbinska kiselina, flavonoidi) (6).

Neenzimatski antioksidansi mogu biti metaboličkog podrijetla ili nutritivnog, odnosno endogenog ili egzogenog. Svim je antioksidansima zajednička zadaća sprječavanje oksidacije i oštećenja organizma, samim time i sprječavanje bolesti koje nastaju potpomognute reaktivnim kisikovim spojevima kao što su kardiovaskularne bolesti, hipertenzija, dijabetes i kronične upalne bolesti.

1.3.1. Egzogeni antioksidansi

Vitamin C ili askorbinska kiselina ključan je za čovjeka, ali ga čovjek ne proizvodi unutar vlastitog organizma, stoga se unosi u organizam hranom ili nadomjesnom terapijom kako ne bi došlo do skorbuta. Skorbut je bolest deficijencije vitamina C koja dovodi do oštećenja stanica i karakterističnih simptoma koji mogu dovesti do smrti ako se ne liječi. Vitamin C ima ulogu u cijeljenju rana, obrani od infekcija (stimulira proizvodnju leukocita), djeluje kao neurotransmitter kateholamina, djeluje i kao antioksidans, tako da je donor elektrona spojevima kako bi spriječio njihovu oksidaciju (6).

Vitamin E također ima antioksidativnu aktivnost. Djeluje tako da sprječava lipidnu peroksidaciju, ali isto tako ima i mogućnost reduciranja željeza i bakra, gdje djeluje kao pro-oksidans. Također kao egzogeni antioksidansi bitni su i elementi u tragovima poput cinka, bakra, željeza, selen. Oni su kofaktori određenih enzima koji oksidiraju ROS, zatim flavonoidi koji inhibiraju ksantin oksidazu te neke druge ROS-katalizirajuće enzime (6, 12).

1.3.2. Enzimi kao endogeni antioksidansi

Superoksid dizmutaza (SOD) enzimatski je endogeni antioksidans koji s metalnim ionom vrši dismutaciju superoksida u kisik i vodikov peroksid.

Glutation peroksidaza (GPX) pretvara glutation u oksidirani glutation i pri tome reducira vodikov peroksid u vodu, a lipidne perokside u alkohol.

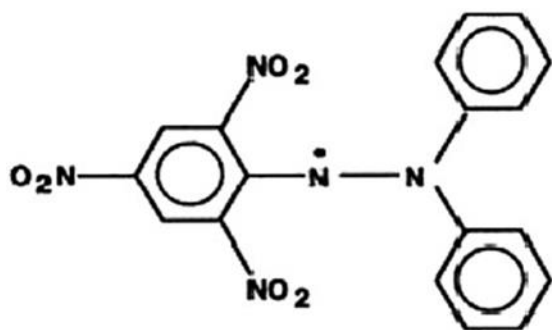
Katalaza je hemski enzim koji pretvara vodikov peroksid u vodu i kisik, a nalazi se u peroksisomima (11).

Osim enzimatskih endogenih antioksidansa postoje i neenzimatski poput glutaciona, tioredoksina i melatonina.

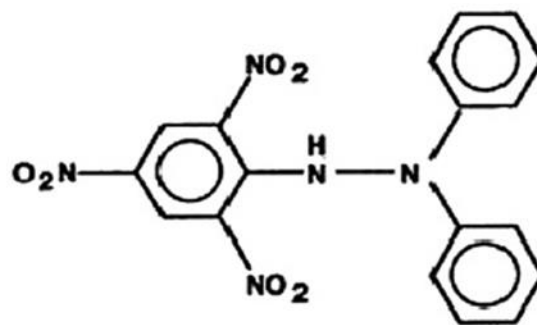
1.4. DPPH metoda

DPPH je metoda koju je osmislio Blois 1958. godine, koja je jednostavna, jeftina i brza, a čija je zadaća odrediti antioksidativni potencijal različitih spojeva korištenjem stabilnog slobodnog radikala 2,2-difenil-pikrilhidrazila. Mjeri se „*scavenging*“ ili hvatanje antioksidansa, odnosno njegova sposobnost reduciranja radikala dodavanjem vodikovog iona (9). Određivanje sposobnosti neutralizacije mjeri se spektrofotometrijski. DPPH u otopini metanola pokazuje jaku apsorbanciju pri 518 nm i ljubičaste je boje upravo zbog nesparenog elektrona. Međutim, nakon dodavanja uzorka, derivata ferocena otopljenog u DMSO-u, dolazi do redukcije DPPH-a dodavanjem vodika i sparivanjem elektrona nastaje DPPH-H oblik, što rezultira odbojavanjem zbog nastanka stabilne molekule. Boja otopine mijenja se iz ljubičaste u žutu, čime se dobiva vizualni dokaz antioksidativne aktivnosti derivata ferocena (9).

Koristi se za dokazivanje antioksidativnog potencijala antioksidansa iz hrane, enzima, neenzimatskih antioksidansa kao što su derivati ferocena korišteni u ovome radu.



1. DPPH slobodni radikal



2. DPPH ne-radikal

Slika 2. DPPH radikal i njegov stabilni oblik (9)

2. CILJ

U ovom istraživanju postavljeni su sljedeći ciljevi:

- Ispitati antioksidativni potencijal derivata ferocena.
- Utvrditi povezanost između strukture i antioksidativnog potencijala derivata ferocena te definirati supstanciju koja ima najveći antioksidativni potencijal.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Materijali

3.1.1. Ispitivani spojevi

Derivati ferocena pripremljeni su u Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Neposredno prije testiranja pripremljene su „*stock*“-otopine novosintetiziranih spojeva koncentracija ($1 \times 10^{-2} \text{ mol/dm}^3$) u DMSO-u. Radna koncentracija od $0,2 \text{ mol/dm}^3$ dobivena je razrijeđenjem „*stock*“-otopine u vodi.

3.1.2. Kemikalije

U istraživanju su korišteni metanol, standard eskuletin, DMSO, 18 novosintetiziranih derivata ferocena, DPPH (2,2-difenil-pikrilhidrazil).

DMSO (dimetilsulfoksid) korišten je kao otapalo za pripremu „*stock*“-otopina ferocena.

Metanol (CH_3OH) je korišten za otapanje DPPH-a i kao slijepa proba u spektrofotometru.

Eskuletin (6,7-dihidroksikumarin) se koristio kao standard za spektrofotometriju.

DPPH (2,2-difenil-pikrilhidrazil) je stabilni slobodni radikal korišten kao sredstvo reagiranja antioksidansa, odnosno derivata ferocena te se on reducira dodavanjem vodika.

3.2. Metode

3.2.1. Određivanje antioksidativnosti DPPH metodom

Pripremljene su „stock“-otopine novosintetiziranih spojeva koncentracija ($1 \times 10^{-2} \text{ mol/dm}^3$) u DMSO-u. Radna koncentracija od $0,2 \text{ mol/dm}^3$ dobivena je razrijeđenjem „stock“-otopine u vodi. DPPH je otopljen u metanolu u koncentraciji od $100 \mu\text{mol/dm}^3$. Za mjerenje antioksidativnog potencijala treba dodati volumene od $0,5 \text{ cm}^3$ svakog reagensa, čime se dobije ukupni volumen od 1 cm^3 . Antioksidativna aktivnost mjeri se spektrofotometrijski na 518 nm, gdje se kao slijepa proba koristi metanol, a kao standard eskuletin. Vrijednosti se prate u vremenima $t_0 = 0$ minuta, $t_1 = 30$ minuta i $t_2 = 60$ minuta. U ovom istraživanju korišten je spektrofotometar tvrtke PerkinElmer, model Lambda 25.

Antioksidativna aktivnost izmjerena tom metodom izražava se preko RSC vrijednosti, što je kapacitet „hvatanja“ radikala ili *Radical Scavenging Capacity*, koji se mjeri jednadžbom:

$$RSC = 100 - \frac{A_{uz} \times 100}{A_{sp}}$$

Gdje je A_{uz} apsorbancija uzorka

A_{sp} apsorbancija slijepe probe

Spektrofotometar tvrtke PerkinElmer, model Lambda 25 automatski oduzima apsorbanciju slijepe probe od apsorbancije uzorka.

REZULTATI

4. REZULTATI

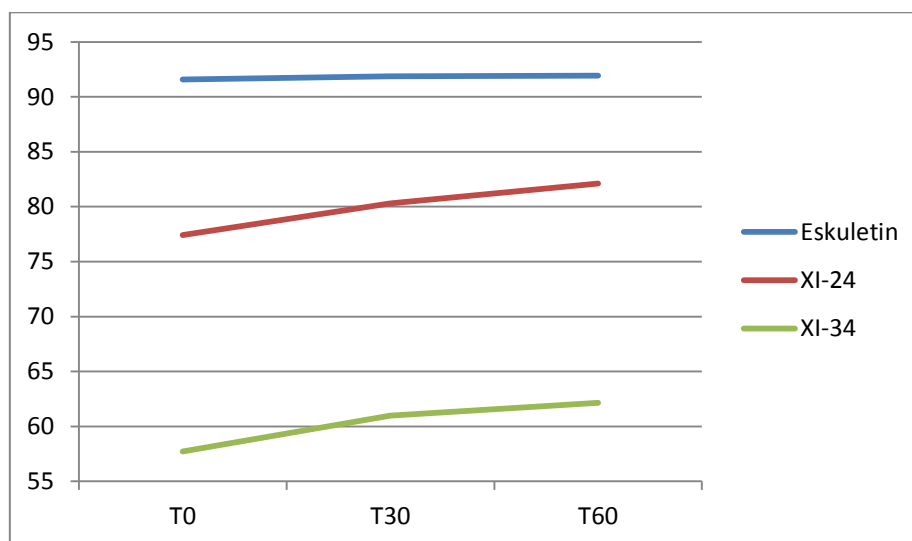
Prema izmjerenoj apsorbanciji 18 derivata ferocena koji su korišteni u ovom istraživanju određen je postotak „hvatanja“ („scavenging-a“) radikala derivata ferocena tijekom 0, 30 i 60 minuta (Tablica 1.).

Tablica 4.1. Prikaz postotka hvatanja slobodnih radikala („scavenging-a“) u zadanom vremenu

% hvatanja radikala			
spoj\ t(min)	0	30	60
Eskuletin	91,59	91,86	91,94
X-3	71,13	75,82	77,66
X-38	67,97	70,54	71,77
X-39	66,59	69,08	70,63
XI-5	60,44	62,74	66,19
XI-12	78,54	80,19	80,06
XI-20	64,36	65,64	66,09
XI-21	72,97	77,02	78,29
XI-24	77,42	80,3	82,1
XI-25	77,06	80,89	82,79
XI-26	77,36	79,37	82,1
XI-27	58,32	62,66	68,11
XI-31	63,33	63,8	64,38
XI-34	57,73	60,98	62,14
XI-35	65,93	68,23	69,27
XI-38	73,02	74,46	74,36
XI-39	73,8	74,4	73,74
XI-40	75,06	76,42	76,42
XI-41	71,07	72,64	73,15

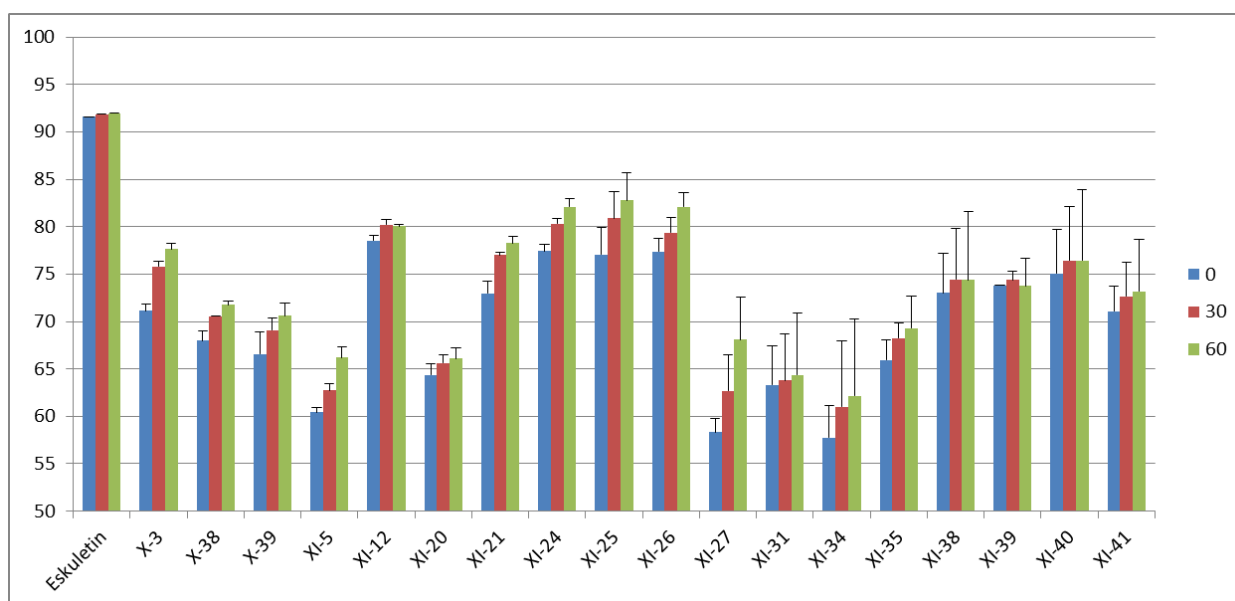
REZULTATI

S obzirom na postotak „scavenging-a“ derivati su pokazali različite antioksidativne potencijale. XI-24 ($t_0 = 77,42\%$) pokazao je najbolji antioksidativni potencijal, a XI-34 ($t_0 = 57,73\%$) najlošiji u usporedbi sa standardom eskuletinom ($t_0 = 91,59\%$) (Slika 3.)



Slika 3. Prikaz antioksidativnog potencijala eskuletina, derivata XI-24 i XI-34

Ovisno o hidrofilnosti i topljivosti određenog spoja u H_2O uočene su razlike između pojedinih mjerenja (nakon 0, 30 i 60 minuta) istog derivata ferocena, posebice kod XI-27 i XI-5 (Slika 4.).



Slika 4. Prikaz različitog antioksidativnog potencijala

5. RASPRAVA

ROS-reaktivni kisikovi spojevi koji nastaju u oksidativnom metabolizmu sadrže jedan nespareni elektron koji te slobodne radikale čini jako reaktivnima. Stupaju u reakcije sa stanicama i tkivima oštećujući DNA, lipide i proteine (6). Kako bi se njihovo štetno djelovanje suzbilo dolazi do neutralizacije antioksidansima (10) koji imaju ulogu hvatanja slobodnih radikala i reduciranja sparivanjem elektrona. Korištenjem DPPH metode ispitivan je antioksidativni potencijal 18 derivata ferocena i uspoređen sa standardom eskuletinom. Utvrđeno je kako svi derivati imaju antioksidativni učinak, ali se njihov antioksidativni potencijal razlikuje.

Standard eskuletin je imao najbolji antioksidativni učinak s vrijednostima u $t_0=91,59\%$, $t_1=91,86\%$ i $t_2=91,94\%$. Uspoređujući rezultate derivata ferocena sa eskuletinom utvrđeno je da najbolji antioksidativni potencijal u t_0 vremenu imaju derivati XI-12 (78,54 %), XI-24 (77,42 %) i XI-26 (77,36 %). Za razliku od njih, derivati XI-5 (60,44 %), XI-27 (58,32 %) i XI-34 (57,73 %) pokazuju slabije učinke. Spojevi iste koncentracije, ali različite strukture su pokazali različit kapacitet „hvatanja“ radikala (RSC) koji je ovisan o strukturi i dokazuje da radikali koji se nalaze na osnovnoj strukturi značajno utječu na antioksidativni potencijal. Provedenim istraživanjem je dokazano da derivati ferocena povezani s aminskim, amidnim i hidrazinskim skupinama imaju veći postotak hvatanja slobodnih radikala uvjetovan položajem i strukturom skupina, što je i pokazano u rezultatima istraživanja Zhang i sur. i Khaleef i sur. (13,14). Slični rezultati dobiveni su i u studijama provedenim od strane S. Benabdesselama i T. Lanez u kojima je je pokazano da 2-nitrofenilferocen i 4-nitrofenilferocen imaju značajan antioksidativni potencijal, dok je 2-nitrofenilferocen imao veći „scavenging“ čak i od standarda (α -tokoferol) korištenog u studiji (15).

Osim kapaciteta „hvatanja“ radikala (RSC) kojim je određena antioksidativna aktivnost važno je napomenuti da je u ovom istraživanju antioksidativni potencijal bio ovisan i o topljivosti derivata ferocena u vodi. Derivati poput XI-5 (60,44 %, 62,74 %, 66,19 %) i XI-27 (58,32 %, 62,66 %, 68,11 %) su pokazali manji kapacitet „hvatanja“ radikala (RSC) budući da su slabije topljivi u vodi zahvaljujući lipofilnim skupinama povezanim s osnovnom ferocenskom strukturom.

ZAKLJUČAK

ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Derivati ferocena imaju antioksidativni potencijal.
- Antioksidativni potencijal ovisi o strukturi derivata ferocena.
- Antioksidativni potencijal ovisi o topljivosti određenog derivata ferocena u vodi.

6. SAŽETAK

Antioksidativni učinak novosintetiziranih derivata ferocena

Uvod: Derivati ferocena potencijalno mogu imati veliku antioksidativnu aktivnost koja se mjeri DPPH metodom te bi se mogli koristiti u liječenju bolesti uzrokovanih ROS-om.

Cilj: Ispitati antioksidativni potencijal derivata ferocena, utvrditi povezanost između strukture i antioksidativnog potencijala derivata ferocena te definirati supstanciju koja ima najveći antioksidativni potencijal.

Materijali i metode: 18 derivata ferocena ispitivanih pomoću DPPH metode koja određuje antioksidativni potencijal tako da se radikal DPPH neutralizira antioksidansom i dolazi do promjene boje koja se mjeri spektrofotometrijski pri 518 nm.

Rezultati: Najveći postotak „*scavenging-a*“ pokazuju derivati XI-12, XI-24 i XI-26, a najmanji XI-5, XI-27 i XI-34 zbog razlika u strukturi i topljivosti u vodi.

Zaključak: Svi derivati pokazuju antioksidativni učinak koji ovisi o strukturi i topljivosti samog derivata.

Ključne riječi: ferocen, antioksidativni potencijal, ROS

7. SUMMARY

Antioxidant activity of newly synthesized derivatives of ferrocene

Introduction: Derivatives of ferrocene show potentially high antioxidant activity, which is measured with DPPH method and could be used in treating ROS-induced diseases.

Objective: The aim of this study was to test the antioxidant potential of ferrocene derivatives, to establish the connection between structure and antioxidant potential of ferrocene derivatives and to define the substance which has the highest antioxidant potential.

Materials and Methods: 18 ferrocene derivatives were tested with DPPH method, which defines the antioxidant potential by neutralizing DPPH radical with antioxidant and thus changes colour, and is measured at 518 nm by spectrophotometry.

Results: Highest percentage of scavenging was shown in XI-12, XI-24 and XI-26 derivatives, while in XI-5, XI-27 and XI-34 it was the lowest; because of differences in structure and solubility in water.

Conclusion: All derivatives show antioxidant effect, which varies due to structure and solubility.

Key words: ferrocene, antioxidant potential, ROS

8. LITERATURA

1. Percival M. Antioxidants. Clinical nutrition insinghts. 1998; 1-4
2. Zayya A.I., Singh A.J., Spencer J.L. Synthesis and Reactions of Ferrocene.
Dostupno na adresi:
http://www.magritek.com/wpcontent/uploads/2013/12/Spinsolve_LabManual_Ferrocene_1_WEB.pdf. Datum pristupa: 8.9.2017.
3. Ferrocene. Chemeurope Dostupno na adresi:
<http://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Ferrocene.html>. Datum pristupa: 9.9.2017.
4. Liu Z.Q. Potential Applications of Ferrocene as a Structural Feature in Antioxidants. Department of Organoc Chemistry. 2011; 345-358
5. Papaik I. Priprema i karakterizacija ferocenoil uracila. Sveučilište u Zagrebu, 2015;1-28
6. Buljanović V., Horvat V., Pavela J., Šahinović I., Šimetić L., Wagner J., Klinička Biokemija II. Interna skripta za vježbe. Sveučilište u Osijeku. 2017;99-107
7. Reactive oxygen species. Critical Care Medicine.2005. Dostupno na adresi:
http://journals.lww.com/ccmjournals/Citation/2005/12001/Reactive_oxygen_species.31.aspx
Datum pristupa: 8.9.2017.
8. Pham-Huy A.L., He H., Pam-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health Int J Biomed Sci. 2008; 89-96
9. Kedare B.S., Singh R.P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. J Food Sci Technol. 2011;412–422.
10. Matas K. Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti antioksidansa u prevenciji karcinoma probavog trakta.Sveučilište u Splitu. 2015;2-130
11. Mandal A. Antioxidant Enzyme Systems. New medical life science. Dostupno na adresi:
<https://www.news-medical.net/health/Antioxidant-Enzyme-Systems.aspx>. Datum pristupa: 9.9.2017.
12. Sies H., Stahl W. Vitamins E and C, a-carotene, and other carotenoids as antioxidants1. The Aerican Jurnal of Clinical Nutrition. 2017;1315-1321
13. Zhang J., Liu R. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Ferrocenylhydrazones College of Chemistry and Materials Science.2010. Dostupno na adresi:
<https://www.jcsp.org.pk/ArticleUpload/2284-10267-1-CE.pdf>. Datum pristupa: 10.9.2017.
14. Khelef A., Lanez T.,In vitro assays of the antioxidant activities of ferrocene derivatives bearing amine, amide or hydrazine groups. Der Pharma Chemica, 2015, 7(6):318-323

LITERATURA

15. Benabdesselam s., Lanez T. Evaluation of total antioxidant capacity and free radicals scavenging of 2 and 4- Nitrophenylferrocene by electrochemical and chemical assays. Dostupno na adresi: <http://www.jocpr.com/articles/evaluation-of-total-antioxidant-capacity-and-free-radicals-scavenging-of-2-and-4-nitrophenylferrocene-by-electrochemical.pdf>. Datum pristupa: 10.9.2017.

9. ŽIVOTOPIS

Iva Martinović

Datum rođenja: 16. 11. 1995.

Adresa: J. J. Strossmayera 96, 32272 Cerna, Republika Hrvatska

e-pošta: ivamartinovic161195@gmail.com

Obrazovanje:

- rujan 2010. – lipanj 2014. -Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci
- srpanj 2014. – Preddiplomski sveučilišni studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike, Medicinski fakultet Osijek